

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Desmopressin STADA 60 mikrogramů sublingvální tablety

Desmopressin STADA 120 mikrogramů sublingvální tablety

Desmopressin STADA 240 mikrogramů sublingvální tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta přípravku Desmopressin STADA 60 mikrogramů obsahuje 60 mikrogramů desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

Jedna sublingvální tableta přípravku Desmopressin STADA 120 mikrogramů obsahuje 120 mikrogramů desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

Jedna sublingvální tableta přípravku Desmopressin STADA 240 mikrogramů obsahuje 240 mikrogramů desmopressinu (ve formě desmopressin-acetátu).

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna sublingvální tableta obsahuje 62 mg laktosu (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

#### Desmopressin STADA 60 mikrogramů sublingvální tablety

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým „I“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o průměru 6,5 mm a tloušťce 2 mm.

#### Desmopressin STADA 120 mikrogramů sublingvální tablety

Bílé nebo téměř bílé, osmihranné, bikonvexní tablety s vyraženým „II“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o délce/šířce 6,5 mm a tloušťce 2 mm.

#### Desmopressin STADA 240 mikrogramů sublingvální tablety

Bílé nebo téměř bílé, čtvercové, bikonvexní tablety s vyraženým „III“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o rozměrech 6 mm na šířku/délku a tloušťce 2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba centrálního diabetu insipidu
- Léčba primární noční enurézy u dětí (od 5 let věku) s normální schopností koncentrovat moč
- Symptomatická léčba nykturie u dospělých (pod 65 let) spojená s noční polyurií, tj. noční tvorbou moči přesahující funkční kapacitu močového měchýře

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Desmopressin způsobuje reabsorpci vody v ledvinách s následnou retencí tekutin. V důsledku toho se během léčby desmopressinem doporučuje:

- zahájit léčbu nejnížší doporučenou dávkou
- zvyšovat dávku postupně a opatrně (bez překročení maximální doporučené dávky)
- dodržovat restrikcí příjmu tekutin
- zajistit, aby na podávání léku u pediatrických pacientů dohlížela dospělá osoba.

### Dávkování

#### *Obecně*

V případě známek retence vody a/nebo hyponatremie (bolest hlavy, nauzea/zvracení, nárůst tělesné hmotnosti a v závažných případech křeče a kóma) je třeba léčbu přerušit, dokud se pacient plně nezotaví.

Při obnovení léčby se má zajistit přísná restrikce příjmu tekutin a sledovat hladinu sodíku v krvi (viz bod 4.4). Je možné, že bude třeba upravit dávkování. Ve všech případech má být úprava dávkování prováděna postupně s ohledem na dostatečnou dobu mezi jednotlivými úpravami dávkování.

Jestliže se nedosáhne léčebného účinku do 4 týdnů při odpovídající titraci dávky v týdenních intervalech, léčba má být ukončena.

#### *Centrální diabetes insipidus – dospělí, dospívající a děti ve věku $\geq 5$ let*

Vhodná počáteční dávka u dospělých i dětí je 60 mikrogramů sublingválně třikrát denně. Tento režim dávkování se potom má upravit podle odpovědi pacienta. Klinické zkušenosti ukazují, že denní dávka se může pohybovat mezi 120 mikrogramy a 720 mikrogramy podávanými sublingválně. U většiny pacientů je udržovací dávka 60 až 120 mikrogramů třikrát denně.

#### *Primární noční enuréza – dospívající a děti ve věku $\geq 5$ let*

Doporučená počáteční dávka je 120 mikrogramů sublingválně před spaním. Není-li tato dávka dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 240 mikrogramů. Je třeba dodržovat restrikcí příjmu tekutin.

Přípravek je určen k léčbě až po dobu 3 měsíců. Nutnost pokračování v léčbě se má znovu posoudit na základě období minimálně jednoho týdne, kdy nebude přípravek podáván.

#### *Nykturie - dospělí*

U pacientů s nykturií se má k prokázání noční polyurie před započítím léčby měřit diuréza po dobu minimálně dvou dnů. Noční produkce moči, přesahující funkční kapacitu močového měchýře nebo přesahující třetinu 24hodinové produkce moči, je považována za noční polyurii.

Doporučená počáteční denní dávka je 60 mikrogramů sublingválně před spaním. Není-li tato dávka po dostatečně účinná, lze ji zvýšit na 120 mikrogramů a následně na 240 mikrogramů sublingválně vždy v týdenních intervalech. Je třeba dodržet restrikcí příjmu tekutin.

Plazmatické hladiny sodíku mají být změřeny před zahájením léčby a také 3 dny po zahájení léčby. Totéž platí v případě zvýšení dávky a kdykoliv během léčby, pokud to ošetřující lékař považuje za nutné, viz bod 4.4.

Jestliže se nedosáhne adekvátního léčebného účinku v průběhu 4 týdnů při odpovídající titraci dávky v týdenních intervalech, je nutno léčbu ukončit.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

##### Starší pacienti

Léčba nykturie nemá být zahájena u pacientů ve věku  $> 65$  let (viz bod 4.3).

##### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není třeba snižovat dávku.

Desmopressin STADA je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### Pediatrická populace

Tento léčivý přípravek je indikován u dětí k léčbě centrálního diabetu insipidu a primární noční enurézy. Doporučené dávkování pro diabetes insipidus je u pediatrických pacientů stejné jako u dospělých. Tento léčivý přípravek se nemá používat k léčbě primární noční enurézy u dětí mladších 5 let.

#### Způsob podání

Desmopressin STADA je určen k sublingválnímu podání.

Sublingvální tabletu je nutné umístit pod jazyk a nechat ji rozpustit bez zapití vodou.

Používá-li se přípravek k léčbě primární noční enurézy a nykturie, musí být omezen příjem tekutin v období mezi 1 hodinou před podáním přípravku a 8 hodin po jeho podání na minimum (viz bod 4.4).

#### Vliv jídla

Desmopressin je zapotřebí vždy užívat ve stejnou dobu v souvislosti s jídlem, protože jídlo snižuje vstřebávání, a mohlo by také ovlivnit účinek desmopressinu, viz body 4.5 a 5.2.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- habituální nebo psychogenní polydipsie (vedoucí k produkci moči přesahující 40 ml/kg/24 hodin)
- srdeční insuficience nebo podezření na ni a další stavy vyžadující léčbu diuretiky
- středně těžká až těžká renální insuficience (clearance kreatininu nižší než 50 ml/min)
- známá hyponatremie
- SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece ADH)
- pacienti mladší 5 let, pokud se léčivý přípravek používá k léčbě primární noční enurézy
- pacienti starší 65 let, pokud se léčivý přípravek používá k léčbě primární noční enurézy nebo nykturie
- u pacientů neschopných omezit příjem tekutin.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Upozornění před zahájením léčby

Před zahájením léčby občasné noční enurézy u dětí a nykturie u dospělých musí být vyloučeny všechny organické anomálie močového měchýře a jeho sfinkterů.

Desmopressin se má podávat s opatrností, a pokud je to nutné, jeho dávkování má být sníženo u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárními poruchami (srdeční nedostatečnost, arteriální hypertenze) a také u pacientů s rizikem intrakraniální hypertenze.

Desmopressin se má podávat s opatrností, a pokud je to nutné, jeho dávkování má být sníženo u pacientů, u nichž byly diagnostikovány astma, cystická fibróza, epilepsie, migréna nebo stavy vyznačující se poruchou rovnováhy tekutin a/nebo elektrolytů.

Při vysokých dávkách, zejména v případě diabetu insipidu, může desmopressin někdy způsobit mírné zvýšení krevního tlaku, které při snížení dávky vymizí.

V případě kortikotropní nebo tyreoidální insuficience musí být tato korigována před zahájením léčby desmopressinem a po celou dobu jejího trvání, aby se zabránilo vzniku intoxikace vodou.

Kvůli diagnostice noční polyurie si mají pacienti s nykturií alespoň 2 dny před zahájením léčby vést záznam o frekvenci močení a objemu vyloučené moči.

### ***Pediatrická populace***

Terapeutické řešení noční enurézy u dětí obvykle začíná opatřeními v oblasti životního stylu včetně nočního alarmu pomočování. Je důležité, aby zdravotničtí pracovníci zvážili tato opatření před zahájením léčby desmopressinem.

U dětí s občasnou noční enurézou má pacient před zahájením léčby po dobu 48 hodin zaznamenávat frekvenci močení a časy, kdy přijímá tekutiny, a počet mokrých nocí po dobu 7 dnů.

### **Sledování léčby**

#### ***Hyponatremie / otrava vodou***

U pacientů s urgencí / urgentní inkontinencí, organickými příčinami zvýšené frekvence mikce nebo nykturie (např. benigní hyperplazie prostaty, infekce močových cest, žlučové kameny/nádory, polydipsie nebo maladaptivní diabetes mellitus) je třeba řešit především konkrétní příčinu problému.

Při léčbě primární noční enurézy a nykturie je třeba snížit příjem tekutin na minimum 1 hodinu před podáním přípravku a nejméně 8 hodin po jeho podání (viz bod 4.2).

Ve dnech následujících po zahájení léčby nebo zvýšení dávky se doporučuje sledovat tělesnou hmotnost pacienta. Rychlý a výrazný nárůst tělesné hmotnosti může být známkou nadměrné retence tekutin.

Bez souběžného snížení příjmu tekutin může léčba vést k retenci vody a/nebo hyponatremii (bolest hlavy, nauzea/zvracení, rychlý nárůst tělesné hmotnosti a v závažných případech křeče a kóma). V případě výskytu těchto příznaků u dětí s občasnou noční enurézou a u dospělých s nykturií, musí být léčba přerušena a proveden odběr krve ke zjištění hladiny sodíku. Pokud je léčba obnovena, omezení tekutin má být přísnější.

Všichni pacienti nebo jejich pečovatelé mají být pečlivě poučeni o restrikci tekutin.

Zvýšené riziko hyponatremie existuje u starších osob a u pacientů s nízkou hladinou sodíku v plazmě a u pacientů s velkým objemem moči za 24 hodin (nad 2,8 až 3 litry).

Aby se zabránilo hyponatremii, je třeba věnovat zvláštní pozornost zadržování tekutin a častému monitorování plazmatických hladin sodíku za následujících podmínek:

- souběžná léčba přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají poruchy sekrece ADH (SIADH), jako jsou tricyklická antidepresiva, SSRI, chlorpromazin a karbamazepin
- souběžná léčba NSAID.

### ***Dále***

U dětí s občasnou noční enurézou a u dospělých s nykturií je nutné léčbu desmopressinem přerušit při interkurentních stavech vyznačujících se poruchou vodní a/nebo elektrolytové rovnováhy, jako jsou infekční onemocnění, horečka, gastroenteritida.

### **Pomocné látky se známým účinkem**

Desmopressin STADA obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, celkovým deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné sublingvální tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Látky, o kterých je známo, že narušují sekreci ADH, tj. tricyklická antidepresiva, SSRI, chlorpromazin a karbamazepin, stejně tak jako antidiabetika ze skupiny derivátů sulfonylurey, zejména chlorpropamid, mohou vést k aditivnímu antidiuretickému účinku, který vede ke zvýšenému riziku retence vody (viz bod 4.4).

Retenci vody a hyponatremii mohou vyvolávat i NSAID (viz bod 4.4).

Souběžná léčba diuretiky je kontraindikována (viz bod 4.3).

Souběžná léčba loperamidem může vést až k trojnásobnému zvýšení koncentrace desmopressinu v plazmě, což může vést ke zvýšení rizika retence vody a/nebo hyponatremie. Ačkoliv to nebylo zkoumáno, stejný účinek mohou vyvolávat i jiná léčiva, která zpomalují intestinální peristaltiku.

Souběžná léčba dimetikonem může vést ke snížení absorpce desmopressinu.

Je nepravděpodobné, že by docházelo k interakcím mezi desmopressinem a látkami ovlivňujícími metabolismus jater, protože studie *in vitro* s lidskými mikrosomy neprokázaly významný metabolismus desmopressinu játry. Studie interakcí *in vivo* však nebyly provedeny.

U sublingválních tablet desmopressinu nebylo studováno užívání současně s jídlem. Standardizovaná strava obsahující 27 % tuku, konzumované současně s tabletou desmopressinu nebo 1,5 hodiny před ní, snížilo rychlost absorpce desmopressinu o 40 %. Nebyl pozorován žádný významný vliv na farmakodynamiku (tvorbu moči nebo osmolalitu). Nelze vyloučit, že u některých pacientů může dojít ke snížení antidiuretického účinku při užívání současně s jídlem.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### *Fertilita*

Studie fertility nebyly provedeny. *In vitro* analýza modelu kotyledonu prokázala, že při podání terapeutické koncentrace odpovídající doporučené dávce desmopressin neprochází placentou.

##### *Těhotenství*

Údaje o limitovaném počtu (n = 53) těhotných žen s diabetem insipidem, stejně tak jako údaje o limitovaném počtu (n=54) těhotných žen s von Willebrandovou chorobou, nepotvrdily žádný nepříznivý účinek desmopressinu na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. Zatím nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje. Studie na zvířatech neprokázaly přímý ani nepřímý vliv na těhotenství, na vývoj embrya či plodu, na porod ani na vývoj po narození. Při předepisování desmopressinu těhotným ženám je nutná opatrnost.

##### *Kojení*

Výsledky analýz mléka kojících matek, které byly léčeny vysokými dávkami desmopressinu (300 mikrogramů intranazálně), ukazují, že množství desmopressinu vyloučeného do mateřského mléka je podstatně nižší než množství, které je nezbytné pro ovlivnění diurézy. Kumulace desmopressinu v mateřském mléku při opakovaném užívání přípravku nebyla studována.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Desmopressin STADA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejzávažnější nežádoucí účinek u desmopressinu je hyponatremie, viz „Popis vybraných nežádoucích účinků” níže.

### Dospělí

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (12 %). Časté nežádoucí účinky byly hyponatremie (6 %), závrat' (3 %), hypertenze (2 %) a gastrointestinální poruchy (nauzea (4 %), zvracení (1 %), bolest břicha (3 %), průjem (2 %) a zácpa (1 %)). Méně časté nežádoucí účinky jsou ovlivnění kvality spánku např. insomnie (0,96 %), somnolence (0,4 %) nebo astenie (0,06 %). Anafylaktické reakce nebyly v rámci klinického hodnocení pozorovány, ale byly hlášeny spontánně.

### Pediatrická populace

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (1 %), méně časté byly psychické poruchy (náladovost (0,1 %), agresivita (0,1 %), úzkost (0,05 %), výkyvy nálady (0,05 %), noční můry (0,05 %), které většinou po přerušení léčby zmizí, a gastrointestinální poruchy (bolest břicha (0,65 %), nauzea (0,35 %), zvracení (0,2 %) a průjem (0,15 %)). Anafylaktické reakce nebyly v rámci klinických studií pozorovány, ale byly hlášeny spontánně.

### Nykturie

Nežádoucí účinky desmopressinu byly popsány u pacientů, včetně starších osob od 65 let, léčených pro nykturii během klinických studií. Celkem se nežádoucí účinky vyskytly během titrační fáze přibližně u 35 % pacientů. Většina případů klinicky významné hyponatremie (sérový sodík <130 mmol/l) se vyskytla u pacientů ve věku od 65 let (viz bod 4.3).

Hyponatremie se objevila buď brzy po zahájení léčby, nebo po zvýšení dávky. Jiné nežádoucí účinky než hyponatremie jsou většinou nezávažné. Během dlouhodobé léčby se nežádoucí účinky vyskytly u 24 % pacientů.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

#### Dospělí

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s perorálním desmopressinem u dospělých pacientů při léčbě nykturie (n=1 557) kombinovaných s postmarketingovým sledováním všech indikací pro dospělé pacienty (vč. centrálního diabetu insipidu) jsou uvedeny v tabulce č. 1. Nežádoucí účinky z postmarketingu jsou uvedeny ve sloupci „Není známo“.

**Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků u dospělých**

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému					Anafylaktické reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Hyponatremie			Dehydratace** Hypernatremie**
Psychiatrické poruchy			Insomnie	Stavy zmatenosti*	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy *	Závrat' *	Somnolence, Parestezie		Křeče * Astenie ** Kóma*
Poruchy oka			Poruchy zraku		
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo*		
Srdeční poruchy			Palpitace		
Cévní poruchy		Hypertenze	Ortostatická hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe		

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (≥1/10)</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea* Bolest břicha* Průjem Zácpa Zvracení*	Dyspepsie Nadýmání flatulence a distenze		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			Pocení Pruritus Vyrážka Kopřivka	Alergická dermatitida	
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			Svalové spazmy Myalgie		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Diskomfort v oblasti močového měchýře a močové trubice			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Otoky Únava	Malátnost, * Bolest na hrudi, Onemocnění podobné chřipce		
<b>Vyšetření</b>			Zvýšení tělesné hmotnosti* Zvýšení jaterních enzymů, Hypokalemie		

\* Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, nárůst tělesné hmotnosti, závrať, zmatenost, malátnost, vertigo a v závažných případech křeče a kóma

\*\* bylo pozorováno pouze u CDI indikace

#### *Pediatrická populace*

Frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinických studiích s perorálně podaným desmopressinem u dětí a dospívajících při léčbě primární noční enurézy (n=1 923) je uvedena v tabulce č. 2. Nežádoucí účinky pozorované z postmarketingu jsou uvedeny ve sloupci „Není známo“

**Tabulka č. 2 Tabulkový přehled nežádoucích účinků u dětí**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté (≥1/100 až &lt;1/10)</b>	<b>Méně časté (≥1/1 000 až &lt;1/100)</b>	<b>Vzácné (≥1/10 000 až &lt;1/1 000)</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
<b>Poruchy imunitního systému</b>				Anafylaktické reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				Hyponatremie****
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Afektivní labilita ** Agresivita ***	Úzkost Noční můry**** Výkyvy nálady****	Netypické chování Emoční poruchy Deprese Halucinace Insomnie
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy*		Somnolence	Poruchy pozornosti Psychomotorická hyperaktivita Křeče *
<b>Cévní poruchy</b>			Hypertenze	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>				Epistaxe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Bolest břicha* Nauzea* Zvracení* Průjem		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				Vyrážka Alergická dermatitida Pocení Kopřivka
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Diskomfort v oblasti močového měchýře a močové trubice		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Periferní otoky Únava	Podrážděnost	

\* Hyponatremie může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, nárůst tělesné hmotnosti a v závažných případech křeče a kóma.

\*\* Postmarketingová hlášení byla stejná u dětí a dospívajících (<18 let)

\*\*\* Postmarketingová hlášení téměř výlučně u dětí a dospívajících (<18 let)

\*\*\*\* Postmarketingová hlášení primárně u dětí (<12 let)

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

U starších pacientů a pacientů, u nichž je hladina sodíku v séru ve spodní hladině normálu, se může vyskytovat zvýšené riziko hyponatremie (viz body 4.2 a 4.4).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnější nežádoucí účinek u desmopressinu je hyponatremie, která může způsobit bolest hlavy, bolest břicha, nauzeu, zvracení, nárůst tělesné hmotnosti, závrať, zmatenost, malátnost, vertigo a v



závažných případech křeče a kóma. Příčinou možné hyponatremie je očekávaný antidiuretický efekt. Hyponatremie je reverzibilní a u dětí se často vyskytuje v souvislosti se změnami denního režimu, které ovlivňují příjem tekutin a/nebo pocení. U většiny dospělých léčených pro nykturii, u kterých se objevila hyponatremie, se nízká plazmatická hladina sodíku projevila po 3 dnech podávání nebo po zvýšení dávky.

Zvláštní pozornost je třeba věnovat dětem i dospělým, viz bod 4.4.

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

V případě závažného předávkování s velkým rizikem intoxikace vodou jsou nutná specifická opatření v nemocničním prostředí s přísným klinickým a biologickým monitorováním.

#### *Toxicita*

Předávkování desmopressinem vede k prodloužené době trvání účinku se zvýšeným rizikem retence vody a hyponatremie.

I běžné dávky spolu s velkým příjmem tekutin mohou způsobit intoxikaci vodou. Dávky od 0,3 mikrogramu/kg intravenózně a 2,4 mikrogramu/kg intranazálně spolu s příjmem tekutin vedly u dětí i dospělých k hyponatremii a záchvatům křečí. Avšak 40 mikrogramů intranazálně pětiletému dítěti a 80 mikrogramů intranazálně pětiletému dítěti nezpůsobilo žádné příznaky. Parenterální podání 4 mikrogramů novorozenci způsobilo oligurii a váhový přírůstek.

#### *Příznaky*

Předávkování desmopressinem vede ke zvýšenému riziku retence vody s příznaky, jako jsou bolest hlavy, nauzea, hyponatremie, hypoosmolalita, oligurie, útlum aktivity CNS, záchvaty křečí, plicní edém. Viz také bod 4.8.

#### *Léčba*

Léčba hyponatremie má být individuální, přesto však lze uvést následující obecná doporučení:

- Hyponatremie se léčí přerušáním léčby desmopressinem a omezením příjmu tekutin.
- Pokud má pacient příznaky, lze podat izotonický nebo hypertonický chlorid sodný v infuzi.
- Závažná retence tekutin (křeče a bezvědomí) se má léčit furosemidem.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypothalamické hormony a analoga, vasopressin a analoga, ATC kód: H01BA02

Desmopressin STADA obsahuje desmopressin, strukturální analog přirozeného antidiuretického hormonu vasopressinu.

Rozdíl je dán desaminací cysteinu a substitucí *L*-argininu *D*-argininem. To má za následek podstatně delší dobu účinku a úplné potlačení presorického účinku v klinicky používaných dávkách.

Ve srovnání s přirozeným hormonem se desmopressin vyznačuje zvýšenou a prodlouženou antidiuretickou aktivitou, zatímco jeho vazopresorická aktivita je velmi snižena. Desmopressin působí jako selektivní agonista na V2 receptory vasopressinu, které se nacházejí především na buňkách sběrných kanálků ledvin.

Perorální podání dávky 0,1 až 0,2 miligramu desmopressinu v tabletách (odpovídá 60 mikrogramům a 120 mikrogramům perorálního lyofilizátu) vyvolává antidiuretický účinek, který trvá přibližně 8 hodin se značnými individuálními rozdíly.

Klinické studie podávání desmopressinu v tabletách při léčbě nykturie prokázaly následující:

- u 39 % pacientů léčených desmopressinem bylo dosaženo snížení celkového počtu nočních močení o minimálně 50 % oproti 5 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo ( $p < 0,0001$ ).
- Průměrný počet nočních močení poklesl u desmopressinu o 44 % oproti 15 % u placeba ( $p < 0,0001$ ).
- Medián doby trvání prvního nenarušovaného období spánku se zvýšil u desmopressinu o 64 % oproti 20 % u placeba ( $p < 0,0001$ ).
- Průměrná doba trvání prvního nenarušovaného období spánku se zvýšila u desmopressinu o 2 hodiny oproti 31 minutám u placeba ( $p < 0,0001$ ).

Z důvodu nežádoucích účinků přerušilo léčbu během titrační fáze 8 % ze 448 pacientů užívajících desmopressin a 2 % z 295 pacientů během dvojité zaslepené fáze studie (0,63 % pacientů užívajících desmopressin a 1,45 % pacientů užívajících placebo).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Souběžný příjem potravy nebyl u lyofilizovaných tablet desmopressinu studován, ale souběžný příjem potravy u tablet desmopressinu snižuje rychlost absorpce a stupeň absorpce o 40 %. Desmopressin vykazuje střední až vysoké rozdíly v biologické dostupnosti, a to jak v rámci subjektů, tak mezi subjekty. Plazmatické koncentrace desmopressinu se zvyšují úměrně podané dávce a po podání dávek 200, 400 a 800 mikrogramů byla  $C_{\max}$  14, 30 a 65 pg/ml.  $T_{\max}$  bylo dosaženo po 0,5 – 2 hodinách.

Celková systémová biologická dostupnost sublingválně podávaného desmopressinu je 0,25 % (0,21 % - 0,31 %). Tabulka níže ukazuje ekvivalenci mezi tabletami a perorálními lyofilizáty desmopressinu:

Desmopressin-acetát tableta	Volná báze desmopressinu perorální lyofilizát	Volná báze desmopressinu tableta	Desmopressin-acetát perorální lyofilizát
0,1 mg	60 µg	89 µg	přibližně 67 µg*
0,2 mg	120 µg	178 µg	přibližně 135 µg*
0,4 mg	240 µg	356 µg	přibližně 270 µg*

\* Počítáno pro účel srovnání

### *Distribuce*

Distribuce desmopressinu je nejlépe popsána pomocí dvoukompartmentového distribučního modelu s distribučním objemem během eliminační fáze 0,56 l/kg. Desmopressin neprochází hematoencefalickou bariérou.

### *Metabolismus*

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrosomy ukázaly, že v játrech není metabolizováno žádné významné množství desmopressinu. Proto je nepravděpodobné, že by se desmopressin metabolizoval v lidských játrech.

### *Eliminace*

Celková clearance desmopressinu byla vypočtena na 7,6 l/h. Terminální poločas se odhaduje na 2,8 hodiny. U zdravých jedinců se 52 % (44 % – 60 %) podaného množství desmopressinu vyloučí v nezměněné formě močí.

### Linearita/nelinearita

Neexistují žádné známky nelinearity žádného z farmakokinetických parametrů desmopressinu.

### Pediatrická populace

Populační farmakokinetika tablet desmopressinu byla studována u dětí s primární noční enurézou a nebyly zjištěny žádné významné rozdíly oproti dospělým.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Současné studie farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní nebezpečí pro člověka.

Studie karcinogenity nebyly provedeny, protože desmopressin úzce souvisí s přirozeně se vyskytujícím peptidovým hormonem, vasopressinem.

Analýza *in vitro* na modelech lidských kotyledonů neprokázala žádný placentární přenos desmopressinu při podávání v terapeutických koncentracích odpovídajících doporučeným dávkám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

monohydrát laktosy  
kukuřičný škrob  
kyselina citronová (E 330)  
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)  
magnesium-stearát (E 470b)

### **6.2 Imkompatibilita**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### *Blistry*

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

#### *HDPE lahvičky*

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Krabička obsahující OPA/Al/PVC/PE-AL standardní blistry nebo jednodávkové blistry s integrovanou vysoušecí vrstvou, každý po 10 tabletách.

Velikosti balení:

10, 20, 30, 50, 60, 90 nebo 100 sublingválních tablet (v blistrech)

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 sublingvální tableta (v jednodávkových perforovaných blistrech)

HDPE lahvičky s PP uzávěrem s integrovaným vysoušedlem obsahující 30 nebo 100 sublingválních tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Desmopressin STADA 60 mikrogramů sublingvální tablety - Reg. č.: 56/093/22-C  
Desmopressin STADA 120 mikrogramů sublingvální tablety - Reg. č.: 56/094/22-C  
Desmopressin STADA 240 mikrogramů sublingvální tablety - Reg. č.: 56/095/22-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 24. 8. 2023

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 11. 2024